

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Februar 2001 (15.02.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/10465 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 47/02, (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).
31/47

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/07098

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. Juli 2000 (25.07.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 37 116.4 6. August 1999 (06.08.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KÜHN, Bernd [DE/DE]; Hahnenweg 2, D-51061 Köln (DE). MAHLER, Hans-Friedrich [DE/DE]; Haferkamp 6, D-51061 Köln (DE). EISELE, Michael [DE/DE]; An der Flora 2 a, D-51469 Bergisch Gladbach (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), curasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

BEST AVAILABLE COPY

WO 01/10465 A1

(54) Title: MOXIFLOXACIN FORMULATION CONTAINING COMMON SALT

(54) Bezeichnung: MOXIFLOXACIN KOCHSALZFORMULIERUNG

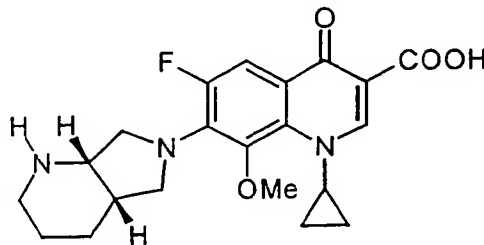
(57) Abstract: The invention relates to an aqueous composition containing moxifloxacin hydrochloride and sodium chloride, the formulation of said composition as a drug and the use of said composition for producing a drug for preventing or treating bacterial infections in humans or animals.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine wäßrige Formulierung, die Moxifloxacin-Hydrochlorid und Natriumchlorid enthält, die Formulierung zur Verwendung als Arzneimittel und die Verwendung der Formulierung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention oder Behandlung bakterieller Infektionen bei Menschen oder Tieren.

Moxifloxacin Kochsalzformulierung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine wäßrige Formulierung, die Moxifloxacin-Hydrochlorid und Natriumchlorid enthält, die Formulierung zur Verwendung als Arzneimittel und die Verwendung der Formulierung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention oder Behandlung bakterieller Infektionen bei Menschen oder Tieren.

Moxifloxacin (INN - International Nonproprietary Name) ist ein Antibiotikum aus der Klasse der Chinoloncarbonsäuren der folgenden Formel:



1-Cyclopropyl-7-([S,S]-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinoloncarbonsäure

Es ist ein hochwirksames antiinfektives Mittel und wurde erstmals beschrieben in der EP-A-0 350 733. Die EP-A-0 350 733 beschreibt jedoch keine pharmazeutische Zubereitungen, die zur parenteralen Verabreichung geeignet sind. Insbesondere zur Behandlung von Patienten auf Intensivstationen, die zur oralen Aufnahme nicht befähigt sind, bedarf es jedoch einer solchen parenteral verabreichbaren Infusionslösung.

Für die Formulierung verträglicher Infusionslösungen wird die Angleichung der Osmolalität an die physiologischen Bedingungen des Organismus gefordert (Sucker/Fuchs/Speiser; Pharmazeutische Technologie). Bei stärkerer hypo- oder

hyperosmotischer Abweichung kann es zu Erythrozytenschädigung bzw. Gewebereizungen kommen. Bei i.v.-Gabe stärker hypoosmotischer Lösungen tritt Hämolyse, bei Zufuhr größerer Mengen hyperosmotischer Lösungen tritt Plasmolyse auf. Hypoosmotische Lösungen enthalten weniger gelöste Moleküle oder Ionen als im Blut oder der Gewebsflüssigkeit vorhanden sind. In diesem Fall muß durch Zugabe von Isotonisierungsmitteln eine Isotonisierung erfolgen (Bauer/Frömming/Führer; Pharmazeutische Technologie). Als isotonisch wird dabei ein Bereich von 270 bis 350 mOsmol/kg als zweckmäßig erachtet.

Handelsübliche isotonische Lösungen sind z.B. eine 5%ige Glucoselösung oder eine 0,9%ige Kochsalzlösung.

Die EP-A-0534860 beschreibt Formulierungen des Chinoloncarbonsäure-Antibiotikums Sparfloxacin mit Monocarboxyl-Polyhydroxysäuren oder deren Lactone, wie z.B. Ascorbinsäure und mit Glucose oder Glycerol als isotonisierendem Zusatz. Die Erfindung beruht auf der Löslichkeitsverbesserung von Sparfloxacin durch Monocarboxyl-Polyhydroxysäuren zur Erzielung von verträglichen, isotonen oder hypertonen Formulierungen geeigneter Konzentration.

Die US-A-5,563,149 beschreibt die Formulierung wässriger Lösungen von Pyridoncarbonsäuren und deren Ester und Salze als Antibiotika als anwendungsfertige Injektions- oder Infusionslösungen oder Injektions- oder Infusionskonzentrate. Angaben über Isotonisierungszusätze oder zur Tonizität der Formulierungen werden nicht gemacht. Ziel dieser Erfindung ist die Löslichkeitsverbesserung der beschriebenen Pyridoncarbonsäuren.

In EP-A-0507851 werden Formulierungen beschrieben, die Chinoloncarbonsäure-Metallion-Säurekomplexe beinhalten. Durch Zusatz von mehrvalenten Metallionen in Form von Magnesium-, Calcium-, Mangan-, Zink, Kadmium-, Aluminium-, Cer- oder Eisenionen wird in Folge von Komplexbildung bei neutralem pH-Wert eine erhöhte Löslichkeit des Wirkstoffs gefunden. Es wird beschrieben, dass solche

Formulierungen chemisch und physikalisch stabil auch in Gegenwart von Glucose zur Isotonisierung sind und eine verbesserte Verträglichkeit durch Erzielen eines neutralen pH-Wertes besitzen.

5 US 5,811,130 beschreibt Metallion-Komplexe mit Danofloxacin, bei denen insbesondere Magnesium- und Zinkionen zur Komplexbildung verwendet werden und die eine deutlich erhöhte Löslichkeit des Danofloxacin bewirken. Es werden Formulierungen hoher Wirkstoffkonzentration zur subcutanen Injektion beschrieben, die erst durch die verbesserte Wasserlöslichkeit der Metallion-Wirkstoff-Komplexe erreicht
10 werden können.

Weiterhin wird in US 5,084,276 die Verwendung von Chinoloncarbonsäure-Metallionen-Komplexen z.B. mit Magnesium-, Calcium-, Mangan-, Zink-, Cadmium-, Eisen-(II)- und Eisen-(III)- oder Cer-(IV)-Ionen zur Komplexbildung der Wirkstoffe
15 Temafloxacin, Toxyfloxacin oder Pefloxacin gezeigt, wobei die Wirkstoffkomplexe zusammen mit Hilfsstoffen zur Reduktion der Venenirritation verwendet werden. Die beschriebenen Formulierungen zur parenteralen Infusion sind mit Glukose isotonisiert.

20 Im Rahmen der Entwicklungsarbeiten zu Moxifloxacin wurde überraschenderweise gefunden, dass der Weg der Isotonisierung durch Zusatz von 5% handelsüblicher Glucose oder anderer Zucker oder Zuckeralkohole, wie 2,5% Glycerol, bei Moxifloxacin zu instabilen Lösungen führt. Diese Instabilität äußert sich im Auftreten von subvisuellen Partikeln in der Lösung, deren Anzahl oberhalb des von den Pharmakopöen (USP XXIII, BP93) zulässigen Bereiches liegen. Hierbei bilden sich im Verlauf der Lagerung braun gefärbte, amorphe Partikel, die oft erst nach 4-8 Wochen Lagerung bei 40°C auftreten und im Verlauf der Lagerung zahlenmäßig weiter zunehmen. Bei Raumtemperatur oder Kühlschrankschlagerung ist die Bildung dieser Partikel verlangsamt. Die Erfinder fanden, dass die Partikelbildung durch eine dreifach-Wechselwirkung zwischen Moxifloxacin bzw. seinen Salzen, Eisen und Zucker
25 bzw. Zuckeralkoholen, wie Glycerol, hervorgerufen wird. Dieser Sachverhalt war
30

überraschend, da ähnliche Phänomene bei der Formulierung von parenteralen Chinoloncarbonsäureformulierungen bislang nicht bekannt waren und insbesondere die EP 0507851, US 5,811,130 und US 5,084,276 die Wechselwirkung von mehrwertigen Metallionen mit Chinoloncarbonsäuren zur Stabilisierung und Löslichkeitserhöhung ausnutzen. Das Antibiotikum Ciprofloxacin toleriert beispielsweise wesentlich höhere Eisenkonzentrationen.

Da Eisen als Element ubiquitär vorkommt und insbesondere in dem Einsatzstoff Glucose, in dem es komplex gebunden sein kann, vorliegt, ist eine solche Formulierung nur mit großem analytischen und qualitätssichernden Aufwand herstellbar. Zusätzlich ist die Verwendung von Stahl für die Herstanlagen problematisch und nur ausgewählte Stähle und überwachte Materialien dürfen mit der Lösung in Kontakt geraten. Weiterhin erfordert eine solche Formulierung grundsätzlich das Vorliegen extrem eisenarmer Wirkstoffqualitäten, die nur mit großem Aufwand herstellbar sind. Lösungen, die einen Eisengehalt oberhalb 20 ppb enthalten, zeigen bei Moxifloxacin einen zeitlich stark anwachsenden Gehalt an Partikeln, so dass die erforderliche pharmazeutische Qualität der Formulierungen nach der Herstellung für den erforderlichen Haltbarkeitszeitraum nicht aufrechterhalten werden kann. Darüberhinaus sind glucoseisotonisierte Formulierungen in verschiedenen Bereichen der klinischen Anwendungen als sehr nachteilig eingestuft, da sie eine zusätzliche Belastung für den Energiehaushalt des Patienten darstellen können und insbesondere bei der Behandlung von Diabetikern besonders berücksichtigt werden müssen.

Bei parenteralen wäßrigen Formulierungen von Hydrochloriden von Chinoloncarbonsäuren besteht aufgrund deren schlechten Löslichkeitseigenschaften in Gegenwart von NaCl im allgemeinen das Problem das Mittel mit einem vertretbaren Infusionsvolumen zu verabreichen. Neben der oben beschriebenen Möglichkeit der Löslichkeitserhöhung durch Metallkomplexbildung, sind auch verschiedene Möglichkeiten der Salzbildung beschritten worden.

So beschreibt die EP-A-0219784 Infusionslösungen von Ciprofloxacin mit physiologisch verträglichen Säuren. Es wird auch eine Formulierung von 75mg/500 ml Ciprofloxacin (0,015 % M/V), 0,203 ml/500 ml 1M Salzsäure (entsprechend einem molaren Verhältnis Ciprofloxacin/Salzsäure von 1,0 zu 0,9) und 4,5 g/500 ml (0,9 %) Natriumchlorid als Isotonisierungszusatz beschrieben. Diese Wirkstoffkonzentration entspricht in etwa der Sättigungslöslichkeit des Wirkstoffs in der angegebenen Formulierung bei Raumtemperatur. Höhere Konzentrationen von Ciprofloxacin in Gegenwart von Salzsäure und isotonischer Mengen NaCl lassen sich aufgrund der schlechten Löslichkeit des Ciprofloxacins bzw. seines Hydrochlorids nicht realisieren. Bei einer üblichen Dosierung des Ciprofloxacins von 2 bis 3-mal täglich 100 bis 400 mg pro Dosierung ergeben sich somit inakzeptable Infusionsvolumina von ca. 1,3 l bis 8 l täglich. Aufgrund der bei einer gegebenen Dosierung sehr hohen Menge an Infusionsflüssigkeit verwendet man daher bevorzugt wäßrige Formulierungen des besser löslichen Ciprofloxacin-Laktats.

Es wurde durch die Erfinder zunächst überraschend gefunden, dass Arzneiformulierungen von Moxifloxacin-Hydrochlorid, die mit Natriumchlorid isotonisiert sind, keine Empfindlichkeit gegen Eisenionen aufweisen. Die Löslichkeitseigenschaften des Wirkstoffs Moxifloxacin in Form seines Hydrochlorides sind in Gegenwart von Natriumchlorid allerdings extrem schlecht, so dass anfängliche Entwicklungsversuche solcher Formulierungen nach Auftreten von Ausfällungen zunächst aufgegeben wurden. Überraschenderweise wurde jedoch gefunden, dass akzeptable Formulierungen von Moxifloxacin-Hydrochlorid unter Isotonisierung mit Kochsalz hergestellt werden können, wenn bestimmte enge Konzentrationsbereiche für Wirkstoff und isotonisierendes Agens eingehalten werden.

Gegenstand der Erfindung sind somit wäßrige Formulierungen, die von 0,04 % bis 0,4 % Moxifloxacin-Hydrochlorid (bezogen auf das Moxifloxacin) und von 0,4 % bis 0,9 % (M/V) Natriumchlorid enthalten.

Eine wäßrige Formulierung bedeutet, dass die Bestandteile der Formulierung in Wasser vorliegen.

Die Angabe „% (M/V)“ bedeutet Masse in g pro 100 ml Volumen, also g/100 ml .

5

Die wäßrige Formulierung der Erfindung enthält bevorzugt 0,08 % bis 0,32 % (M/V) Moxifloxacin-HCl (bezogen auf das Moxifloxacin) und besonders bevorzugt 0,1 % (M/V) bis 0,2 % (M/V) Moxifloxacin-HCl (bezogen auf das Moxifloxacin). Ganz besonders bevorzugt ist eine Formulierung mit etwa 0,16 % (M/V) Moxifloxacin-HCl (bezogen auf das Moxifloxacin),entsprechend 400 mg/250 ml.

10

Die wäßrige Formulierung der Erfindung enthält von 0,4 % bis 0,9 % (M/V) Natriumchlorid, bevorzugt von 0,5 % bis 0,9 % (M/V) Natriumchlorid, bevorzugter von 0,7 % bis 0,9 % (M/V) Natriumchlorid, und ganz besonders bevorzugt ist ein Zusatz an Natriumchlorid von etwa 0,8 % (M/V).

15

Für einen Dosierungsbereich von 100 mg bis 1000 mg kann bei Wirkstoffkonzentrationen von 0,04 % bis 0,4 % (M/V) Moxifloxacin-Hydrochlorid also eine Angleichung des osmotischen Drucks an die physiologischen Verhältnisse durch Zusatz von 0,4 % bis 0,9 % Kochsalz erreicht werden. Hierzu ist es notwendig, die Sättigungslöslichkeit des Wirkstoffes in Gegenwart der verschiedenen Konzentrationen an Kochsalz bei einer Temperatur von 5 °C zu berücksichtigen und Wirkstoffkonzentration sowie Natriumchlorid-Konzentration in ein optimales erfindungsgemäßes Verhältnis zu bringen. Die Sättigungslöslichkeit des Wirkstoffs in Anwesenheit der zur Isotonisierung erforderlichen Mengen an Natriumchlorid gemessen bei 5°C darf dabei nicht überschritten werden. Damit ist gewährleistet, dass auch durch kurzfristige Kühlagerung keine Ausfällungen des Wirkstoffs durch Überschreiten der Sättigungslöslichkeiten vorkommen.

20

25

30

Für Lösungen oberhalb einer Wirkstoffkonzentration von ca. 0,2 % (M/V) Moxifloxacin-HCl können mit Natriumchlorid keine ideal isotonierten Lösungen

hergestellt werden, da die Löslichkeit der Substanz zu gering wird. Da es für intravenös verabreichte Lösungen jedoch rasch durch den Blutstrom zu einer Verdünnung der Infusionslösung kommt, die schmerzfrei geschieht, so ist eine bestmögliche Angleichung der Tonizität an die physiologischen Verhältnisse ausreichend. Der optimalen Verträglichkeit solcher Lösungen kann durch entsprechende Anpassung der Infusionsgeschwindigkeit Rechnung getragen werden (Lit. Sucker/Fuchs/Speiser, "Pharmazeutische Technologie", Thieme Verlag 1991, S. 460ff).

Als isotone Lösung wird eine Lösung bezeichnet, die einen osmotischen Druck von ca. 270 bis 330 mOsmol aufweist. Dies entspricht einer Kochsalzlösung der Konzentration von ca. 0,8 % bis 0,9 % (M/V). Demgegenüber trägt Moxifloxacin-HCl zur Isotonisierung kaum bei. Es zeigt sich überraschend, dass sich in Gegenwart dieser NaCl-Konzentration Moxifloxacin-HCl ausreichend und stabil löst, so dass eine derartige Formulierung als Formulierung für die parenterale Verabreichung geeignet ist.

Tabelle 1: Löslichkeit von Moxifloxacin-HCl in Gegenwart von Natriumchlorid bei 5°C

NaCl % (M/V)	0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9
Löslichkeit Moxifloxacin-HCl % (M/V)	1,8	1,1	0,7	0,5	0,4	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1

Besonders bevorzugt ist eine Dosierung von 200 mg bis 800 mg Moxifloxacin, entsprechend Konzentrationen von 0,08 % bis 0,32 % (M/V) Moxifloxacin. Die Einstellung des osmotischen Drucks gelingt mit 0,9 % bis 0,4 % (M/V) Natriumchlorid. Ganz besonders bevorzugt ist eine Dosierung von 400 mg Moxifloxacin in Form einer etwa 0,16 %igen (M/V) Lösung von Moxifloxacin. Diese wird mit ca. 0,8 % (M/V) Natriumchlorid isotonisiert.

Es wurde ferner gefunden, dass die Herstellung solcher Lösungen von Moxifloxacin mit Natriumchlorid erhebliche Zeit in Anspruch nimmt, wenn auf herkömmliche

Weise der Wirkstoff Moxifloxacin-Hydrochlorid in einer Vorlage des in Wasser gelösten Natriumchlorids eingetragen und zur Lösung gebracht werden soll. Hierbei wird eine Rührzeit von mehreren Stunden gefordert, um eine klare Lösung der Formulierung zu erreichen und anschließende Wirkstoffverluste durch Abtrennung des Wirkstoffs bei Filtrationsschritten zu vermeiden. Bei Anwendung eines Verfahrens, bei dem zuerst der Wirkstoff in Wasser gelöst wird und erst anschließend das Natriumchlorid zugegeben wird, gelingt die Lösungsherstellung innerhalb weniger Minuten und ermöglicht eine rationelle Fertigung im industriellen Maßstab.

Gegenstand der Erfindung ist daher auch ein Verfahren zur Herstellung der wäßrigen Formulierung der Erfindung, worin zunächst eine Lösung des Moxifloxacin-Hydrochlorids in Wasser hergestellt wird und anschließend Natriumchlorid zugegeben und gelöst wird.

Zweckmäßig erfolgt die Herstellung der wäßrigen Formulierung von Moxifloxacin-Hydrochlorid dadurch, dass eine Lösung von Moxifloxacin-Hydrochlorid in Wasser mit einer Konzentration des Moxifloxacin-Hydrochlorids (bezogen auf die Menge des Moxifloxacins) von mehr als 0,4 % (M/V) bis 2,4 % (M/V), also ein Konzentrat des Moxifloxacin-Hydrochlorids in Wasser, mit einer wäßrigen Lösung, die Natriumchlorid enthält, auf die erfindungsgemäße Konzentration des Moxifloxacin-Hydrochlorids verdünnt wird.

Gegenstand der Erfindung ist somit ferner die Verwendung einer wäßrigen Lösung von Moxifloxacin-Hydrochlorid in Wasser mit einer Konzentration des Moxifloxacin-Hydrochlorids (bezogen auf die Menge des Moxifloxacins) von mehr als 0,4 % (M/V) bis 2,4 % (M/V) (im folgenden gelegentlich als Wirkstoffkonzentrat bezeichnet) zur Herstellung eines Arzneimittels zur parenteralen Verabreichung, sowie ein Kombinationspräparat, das eine wäßrige Lösung von Moxifloxacin-Hydrochlorid in Wasser mit einer Konzentration des Moxifloxacin-Hydrochlorids (bezogen auf die Menge des Moxifloxacins) von mehr als 0,4 % (M/V) bis 2,4 % (M/V) und eine wäßrige Lösung, die Natriumchlorid enthält, getrennt voneinander umfaßt, wobei die

konzentrierte wäßrige Lösung des Moxifloxacin-Hydrochlorids mit der mitgelieferten wäßrigen Lösung, die Natriumchlorid enthält, zweckmäßig vom behandelnden Arzt bzw. vom Pflegepersonal selbst gemischt wird.

5 Die konzentrierte wäßrige Lösung des Moxifloxacin-Hydrochlorid enthält von 0,4 % (M/V) bis 2,4 % (M/V) Moxifloxacin-Hydrochlorid (bezogen auf die Menge des Moxifloxacin). Die maximale Konzentration der wäßrigen Lösung ist durch die Sättigungslöslichkeit von ca. 2,4 % (M/V) begrenzt. Vorzugsweise enthält das Wirkstoffkonzentrat 1,0 bis 2,0 % (M/V) Moxifloxacin-Hydrochlorid (bezogen auf die
10 Menge des Moxifloxacin), besonders bevorzugt 2,0 % (M/V) Moxifloxacin-Hydrochlorid (bezogen auf die Menge des Moxifloxacin). Das Wirkstoffkonzentrat wird in geeignete Behältnisse abgefüllt und geeignet sterilisiert. Die Behältnisse können sowohl aus Glas wie auch aus Kunststoff bestehen. Dabei können die Behältermaterialien Substanzen enthalten, die dem Inhalt einen besonderen Schutz verleihen, wie
15 z.B. einen Lichtschutz oder einen Sauerstoffschutz.

Durch Mischen mit Natriumchlorid enthaltenden Lösungen wird die Verdünnung des Wirkstoffkonzentrates auf Anwendungskonzentrationen des Moxifloxacins entsprechend der erfindungsgemäßen wäßrigen Formulierung hergestellt. Gegebenenfalls
20 können die Lösungen zur Verdünnung des Wirkstoffkonzentrates neben Natriumchlorid auch andere Salze mit Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium etc., wie Chloride, Carbonate, Sulfate, Acetate, Gluconate, Lactate, Malate sowie weitere auf dem Gebiet der parenteralen Applikationsformen übliche Hilfsstoffe etc. enthalten, sofern die Entstehung einer homogenen Infusionslösung sichergestellt ist.
25 Es können zur Verdünnung des Wirkstoffkonzentrates auch gängige, im Handel erhältliche Infusionsträgerlösungen eingesetzt werden.

Die wäßrige Formulierung der Erfindung dient zweckmäßig als Arzneimittel zur parenteralen Applikation insbesondere als Arzneimittel zur Prävention oder
30 Behandlung bakterieller Infektionen. Die parenterale Applikation schließt z.B. die intravenöse, intraarterielle, subkutane, intramuskuläre sowie die intraperitoneale Ver-

abreichung ein, wobei der intravenösen Verabreichung die größte Bedeutung zukommt. Als Dosis werden zweckmäßig 400 mg Wirkstoff bezogen auf die Betainform für eine 1x tägliche intravenöse Infusion erachtet. Das täglich verabreichte Infusionsvolumen sollte 200 bis 250 ml nicht übersteigen. Daraus ergibt sich bei einer
5 Wirkstoffmenge von 400 mg eine Wirkstoffkonzentration von ca. 0,16 % (M/V) entsprechend 400mg/250 ml.

Die wäßrige Arzneimittelformulierung der Erfindung kann zusätzlich zu den erfindungsgemäß verwendeten Inhaltsstoffen weitere auf dem Gebiet der parenteralen
10 Applikationsformen übliche Hilfsstoffe, wie z.B. Säuren und Basen zur Einstellung des pH-Wertes sowie übliche Konservierungsmittel und Antioxidantien enthalten.

Es ist überaus überraschend, dass aus den erfindungsgemäßen Formulierungen des Moxifloxacins selbst bei mehrwöchiger Lagerung bei niedrigen Temperaturen, die
15 zur Ausfällung des Wirkstoffes führten, durch einfaches Erwärmen auf Raumtemperatur wieder klare partikelfreie Lösungen entstehen. Eine Reifung der Ausfällung im Sinne der Ausbildung von stabilen, groben Kristallstrukturen wurde nicht beobachtet, so dass die Formulierung nach der vorliegenden Erfindung als stabil und sicher für eine Vermarktung eingestuft werden kann.

Weiterhin ist es für die Herstellanlagen ausreichend, Stahlqualitäten allgemeiner pharmazeutischer Qualität einzusetzen. Die erfindungsgemäßen Formulierungen sind nämlich überraschender Weise im Gegensatz zu Formulierungen des Moxifloxacins, die Zucker oder Zuckeralkohole aufweisen, gegenüber der Gegenwart von Eisen sta-
25 bil. Die unten beschriebenen Versuche mit gezieltem Zusatz von Eisenionen zur Lösung zeigen, dass auch bei Mengen von 1 ppm Eisen, also der 50fachen Menge gegenüber dem für eine Glucoseformulierung zulässigen Grenzwert, keine Partikelbildung in der Lösung auftritt. Die erfindungsgemäßen Formulierungen sind daher als Formulierungen für die parenterale Verabreichung aufgrund ihrer Stabilität und
30 einfachen Herstellbarkeit hervorragend geeignet.

Die Erfindung wird im Hinblick auf die folgenden Beispiele näher erläutert.

BeispieleVergleichsbeispiel 1:

- 5 Isotone Moxifloxacin-Formulierung, 0,2 % (M/V) (400 mg/200 ml),
isotonisiert mit Glucose 5%

	Moxifloxacin-HCl	0,2 % (M/V)*
	Glucose Monohydrat	5,0 % (M/V)
10	Wasser f. Injektionszwecke	94,8 % (M/V)

* Menge bezogen auf das Moxifloxacin in der Betainform

- 15 In einem Ansatzbehälter aus rostfreiem Stahl pharmazeutischer Qualität wird das
Wasser vorgelegt und Moxifloxacin-Hydrochlorid unter Rühren darin gelöst. In die
Lösung des Wirkstoffs wird die Glucose (handelsübliche Qualität, ca 380 ppm Fe)
zugegeben und gelöst. Nach Filtration über ein 0,2 µm Sterilfilter wird zu 200 ml in
Infusionsflaschen abgefüllt, verschlossen und bei 121 °C für 20 min im Autoklaven
sterilisiert. Die fertige Lösung enthält ca. 25 ppb Eisen.

- 20 Das hergestellte Produkt zeigt nach Lagerung bei 40 °C folgende Werte zum Parti-
kelgehalt:

Lagerbedingungen	Partikel $\geq 25 \mu\text{m/ml}$ (Grenzwert max. 2/ml; USP XXIII)		
	Partie A	Partie B	Partie C
Anfangsprüfung	0,6 / ml	0,6 / ml	0,7 / ml
4 Wochen 40 °C	5,6 / ml	4,2 / ml	4,3 / ml

Das Produkt ist nicht stabil und zeigt bereits nach 4 Wochen Lagerung bei 40 °C einen unzulässigen Anstieg der Partikelwerte der die Anforderungen der Arzneibücher nicht erfüllt.

5 **Vergleichsbeispiel 2:**

Moxifloxacin-Formulierung 0,4 % (M/V) (400 mg/100 ml), Tonizitätsangleich mit Natriumchlorid 0,3 %

10	Moxifloxacin-HCl	0,4 % (M/V)*
	Natriumchlorid	0,3 % (M/V)
	Wasser f. Injektionszwecke	99,3 % (M/V)

* Menge bezogen auf das Moxifloxacin in der Betainform

15

In einem Ansatzbehälter aus Edelstahl wird das Wasser vorgelegt und Moxifloxacin-Hydrochlorid unter Rühren darin gelöst. Der Lösung des Wirkstoffs wird Natriumchlorid zugegeben und gelöst. Nach Filtration über ein 0,2 µm Sterilfilter wird zu 100 ml in Infusionsflaschen abgefüllt, verschlossen und bei 121 °C für 20 min im Autoklaven erhitzt.

20

Die Lösung weist eine Osmolalität von etwa 100 mOsmol/kg auf, und ist daher hypoton, was bei üblicher Verabreichungsgeschwindigkeit parenteraler Lösungen zu Hämolyse und schmerzhafter Verabreichung führt.

25

Beispiel 1: Moxifloxacin-Formulierung 0,16 % (M/V) (400 mg/250 ml)

	Moxifloxacin-HCl	0,16 % (M/V)*
	Natriumchlorid	0,8 % (M/V)
30	Wasser f. Injektionszwecke	99,04 % (M/V)

Osmolalität: 281 mOsmol/kg

* Menge bezogen auf das Moxifloxacin in der Betainform

- 5 In einem Ansatzbehälter aus Glas wird das Wasser vorgelegt und Moxifloxacin-Hydrochlorid unter Rühren darin gelöst. In die Lösung des Wirkstoffs wird Natriumchlorid zugegeben und gelöst. Dem Ansatz wird eine Fe-III-chlorid-Lösung zugegeben. Nach Filtration über ein 0,2 µm Sterilfilter wird zu 250 ml in Infusionsflaschen abgefüllt, verschlossen und bei 121 °C für 20 min. im Autoklaven erhitzt.

- 10 Das hergestellte Produkt zeigt nach Lagerung bei Raumtemperatur und bei 40 °C folgende Werte zum Partikelstatus:

Eisengehalt der Lösung 540 ppb

15

Lagerbedingungen	Partikel ≥ 25 µm/ml (Grenzwert max. 2/ml; USP XXIII)
Anfangsprüfung	0,00
4 Wochen 40°C	0,13
8 Wochen 40 °C	0,17
8 Wochen 25 °C	0,00

Die Lösung erweist sich als lagerstabil und nicht empfindlich gegen Eisenionen.

Eisengehalt der Lösung < 10 ppb

Lagerbedingungen	Partikel $\geq 25 \mu\text{m/ml}$ (Grenzwert max. 2/ml; USP XXIII)
Anfangsprüfung	0,07
12 Wochen 40 °C	0,19
78 Wochen 25°C	0,07
78 Wochen 30 °C	0,15

Die Lösung erweist sich als lagerstabil und nicht empfindlich gegen Eisenionen.

5

Beispiel 2: Moxifloxacin-Formulierung 0,1 % (M/V) (100 mg/100 ml)

Moxifloxacin-HCl 0,1 % (M/V)*

Natriumchlorid 0,9 % (M/V)

10 Wasser f. Injektionszwecke 99,0 % (M/V)

Osmolalität: 313 mOsmol/kg

* Menge bezogen auf das Moxifloxacin in der Betainform

15

In einem Ansatzbehälter aus rostfreiem Stahl pharmazeutischer Qualität wird das Wasser vorgelegt und Moxifloxacin-Hydrochlorid unter Rühren darin gelöst. Der Lösung des Wirkstoffs wird Natriumchlorid zugegeben und gelöst. Nach Filtration über ein 0,2 μm Sterilfilter wird zu 100 ml in Infusionsflaschen abgefüllt, verschlossen und bei 121 °C für 20 min im Autoklaven erhitzt.

20

Das hergestellte Produkt zeigt nach Lagerung bei Raumtemperatur und bei 40 °C folgende Werte zum Partikelgehalt:

Lagerbedingungen	Partikel $\geq 25 \mu\text{m/ml}$ (Grenzwert max. 2/ml; USP XXIII)
Anfangsprüfung	0,03
4 Wochen 40°C	0,05
95 Wochen 25 °C	0,16
156 Wochen 25 °C	0,43

Die Lösung erweist sich als lagerstabil und unempfindlich gegen die Herstellung in Behältern aus Pharmastahl in normalen Produktionsanlagen.

5 **Beispiel 3:** Moxifloxacin-Formulierung 0,04 % (M/V) (40 mg/100 ml)

Moxifloxacin-HCl 0,04 % (M/V)*
 Natriumchlorid 0,9 % (M/V)
 Wasser f. Injektionszwecke ad 100 ml

10

Osmolalität: 310 mOsmol/kg

* Menge bezogen auf das Moxifloxacin in der Betainform

15 **Beispiel 4:** Moxifloxacin-Formulierung 0,08 % (M/V) (80 mg/100 ml)

Moxifloxacin-HCl 0,08 % (M/V)*
 Natriumchlorid 0,9 % (M/V)
 Wasser f. Injektionszwecke ad 100 ml

20

Osmolalität: 312 mOsmol/kg

* Menge bezogen auf das Moxifloxacin in der Betainform

25 **Beispiel 5:** Moxifloxacin-Formulierung 0,2 % (M/V) (200 mg/100 ml),

Moxifloxacin-HCl 0,2 % (M/V)*
Natriumchlorid 0,8 % (M/V)
Wasser f. Injektionszwecke ad 100 ml

5

Osmolalität: 283 mOsmol/kg

* Menge bezogen auf das Moxifloxacin in der Betainform

10 **Beispiel 6:** Moxifloxacin-Formulierung 0,3 % (M/V) (300 mg/100 ml)

Moxifloxacin-HCl 0,3 % (M/V)*
Natriumchlorid 0,5 % (M/V)
Wasser f. Injektionszwecke ad 100 ml

15

Osmolalität: 186 mOsmol/kg

* Menge bezogen auf das Moxifloxacin in der Betainform

20 **Beispiel 7:** Moxifloxacin-Formulierung 0,4 % (M/V) (400 mg/100 ml)

Moxifloxacin-HCl 0,4 % (M/V)*
Natriumchlorid 0,4 % (M/V)
Wasser f. Injektionszwecke ad 100 ml

25

Osmolalität: 155 mOsmol/kg

* Menge bezogen auf das Moxifloxacin in der Betainform

Beispiel 8 Infusionskonzentrat 2 % (M/V) (400 mg/20ml)

Moxifloxacin-Hydrochlorid 400 mg (berechnet als Betain)
Wasser für Injektionszwecke ad 20 ml

5

In einem Mischbehälter aus rostfreiem Stahl pharmazeutischer Qualität wird das Wasser vorgelegt und unter Rühren das Moxifloxacin-Hydrochlorid darin gelöst. Die Lösung wird über einen 0,2 µm Filter filtriert und zu 20 ml in Injektionsflaschen aus Glas abgefüllt, verschlossen und sterilisiert.

10

Zur Anwendung wird der Inhalt der Injektionsflasche (400 mg Moxifloxacin in 20 ml) mittels einer Spritze entnommen und unter aseptischen Bedingungen zu 230 mL einer handelsüblichen Kochsalzlösung 0,9% gegeben und gemischt. Es entsteht eine isotonische Infusionslösung der Konzentration 400 mg/250 ml, entsprechend 0,16 % (M/V). Die Osmolalität beträgt 315 mOsmol/kg.

15

Patentansprüche

1. Wäßrige Formulierung, die von 0,04 % bis 0,4 % (M/V) (bezogen auf die Menge des Moxifloxacin-Hydrochlorid und von 0,4 % bis 0,9 % (M/V) Natriumchlorid enthält.
2. Wäßrige Formulierung nach Anspruch 1, die 0,08 % bis 0,32 % (M/V) (bezogen auf die Menge des Moxifloxacin-Hydrochlorid enthält.
3. Wäßrige Formulierung nach Anspruch 1 oder 2, die 0,1 % (M/V) bis 0,2 % (M/V) (bezogen auf die Menge des Moxifloxacin-Hydrochlorid enthält.
4. Wäßrige Formulierung nach Anspruch 1, 2 oder 3, die von 0,5 % bis 0,9 % (M/V) Natriumchlorid enthält.
5. Wäßrige Formulierung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, die von 0,7 % bis 0,9 % (M/V) Natriumchlorid enthält.
6. Verfahren zur Herstellung der wäßrigen Formulierung von Moxifloxacin-Hydrochlorid, worin zunächst eine Lösung des Moxifloxacin-Hydrochlorid in Wasser hergestellt wird und anschließend Natriumchlorid zugegeben und gelöst wird.
7. Verfahren zur Herstellung der wäßrigen Formulierung von Moxifloxacin-Hydrochlorid nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, das eine Lösung von Moxifloxacin-Hydrochlorid in Wasser mit einer Konzentration des Moxifloxacin-Hydrochlorids (bezogen auf die Menge des Moxifloxacin-Hydrochlorids) von mehr als 0,4 % (M/V) bis 2,4 % (M/V) mit einer wäßrigen Lösung, die Natriumchlorid enthält, vermischt wird.

8. Verwendung einer wäßrigen Lösung von Moxifloxacin-Hydrochlorid in Wasser mit einer Konzentration des Moxifloxacins-Hydrochlorids (bezogen auf die Menge des Moxifloxacins) von mehr als 0,4 % (M/V) bis 2,4 % (M/V) zur Herstellung eines Arzneimittels zur parenteralen Verabreichung.
- 5
9. Kombinationspräparat, das eine wäßrige Lösung von Moxifloxacin-Hydrochlorid in Wasser mit einer Konzentration des Moxifloxacins-Hydrochlorids (bezogen auf die Menge des Moxifloxacins) von mehr als 0,4 % (M/V) bis 2,4 % (M/V) und eine wäßrige Lösung, die Natriumchlorid enthält, getrennt voneinander umfaßt.
- 10
10. Wäßrigen Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Verwendung als Arzneimittel.
- 15
11. Verwendung der Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention oder Behandlung bakterieller Infektionen bei Menschen oder Tieren.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.

PCT/EP 00/07098

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K47/02 A61K31/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 00 18386 A (ALCON) 6 April 2000 (2000-04-06) claims 1,2,6 page 4, line 1 -page 5, line 35 page 11; example 2 -----	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 November 2000

Date of mailing of the international search report

28/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter. Appl. Application No

PCT/EP 00/07098

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0018386 A	06-04-2000	AU 1310100 A	17-04-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/07098

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K47/02 A61K31/47

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 00 18386 A (ALCON) 6. April 2000 (2000-04-06) Ansprüche 1,2,6 Seite 4, Zeile 1 -Seite 5, Zeile 35 Seite 11; Beispiel 2	1-11

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. November 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

28/11/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ventura Amat, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. .ales Akdenzeichen

PCT/EP 00/07098

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0018386 A	06-04-2000	AU 1310100 A	17-04-2000

This Page Blank (uspto)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

This Page Blank (uspto)